원 저

대한신경과학회지 17(3):365~369, 1999 ISSN 1225-7044

새롭게 진단된 간질 환자에 있어서 발작의 재발에 대한 예후적 인자

인제대학교 의과대학 신경과학교실, 예방의학교실*, 분당 차병원 신경과학교실**

김동선 김성은 김정호* 허 경**

The Prognostic Factors of Seizure Recurrence in Newly Diagnosed Epilepsy

Dong-Seon Kim, M.D., Sung-Eun Kim, M.D., Jeong-Ho Kim, M.D.*, Kyeung Heo, M.D.**

Department of Neurology, Department of Preventive Medicine, Inje University, Pusan Paik Hospital, Department of Neurology, Bundang Cha Hospital***

Background: To evaluate the prognostic factors of seizure recurrence in newly diagnosed epilepsy at 1 year follow up. **Methods**: From the IUED (Inje University Epilepsy Database) we retrieved the epilepsy patients who had never before taken any antiepileptics (AED) and were followed up for 1 year. We retrospectively reviewed the medical records with special attention to : a) age of onset, b) history of antecedents, c) seizure frequency before starting AED, d) abnormal neurological examination, e) MRI findings, f) EEG findings, g) epileptic syndrome classification. We defined seizure recurrence as any seizure occurring during the 1 year evaluation follow up except during the AED titration period, having only an aura and being in poor compliance. We analyzed the prognostic factors that could reliably predict the seizure recurrence at 1 year follow up. **Results**: We found 104 patients (64 male, 40 female) who met the inclusion criteria. The mean age of onset was 23.7 years. Of 104 patients 19 had generalized epilepsy, 82 had partial epilepsy and 3 had unclassified epilepsy. Thirteen percent (13/104) developed seizure recurrence at the 1 year follow up. Significant univariate associations were noted between seizure recurrence and these factors: presence of antecedents〔odds ratio (OR) 4.8; 95% confidence interval (CI) 1.2-18.5〕, post-encephalitic epilepsy (OR 7.7; 95% CI 2.1 ~ 28), and abnormal neurological examination(OR 14.6; 95% CI 3.9-55). With multivariate logistic regression, the independent predictor of seizure recurrence was the abnormal neurological examination (OR 9.7; 95% CI 2.4 ~ 39.4). **Conclusions**: The chance of developing a seizure recurrence at the 1 year follow up was 13 percent and the prognostic factors were the presence of antecedents, post-encephalitic epilepsy and an abnormal neurological examination.
J Kor Neurol Ass 17(3):365 ~ 369, 1999

Key Words : Prognostic factor, Seizure recurrence, Antecedents, Post-encephalitic epilepsy, Abnormal neurological examination

서 론

간질의 발생률은 대략 4%이고 반면에 간질의 유병율은 약 0.5%로 보고되고 있는데[1,2] 간질의 발생률과 유병율 사이에 이러한 차이가 나는 것은 간질환자의 80~90%에서 성공적인 관해 (remission)가 이루어지기 때문이다. 그러나 약물 치료에도 불구하고 간질환자의 10~20%는 난치성 간질로 이행한다.[3,4]

어떤 경우에 난치성 간질로 이행될 것인가를 조기에 예측하는 것은 환자 및 가족과의 카운슬링에 도움을 줄 뿐만 아니라 간질수술의 조기고찰을 위한 환자 선택에 도움을 줄 수 있다. 최근 시행된 Collaborative study에 의하면 5년 추적관찰시 실질적으로 2년 동안 관해를 경험한 환자의 98%에서 항전간제 투여 1년 이내에 발작의 재발이 없었다는 사실로 보아 치료하지 않은 간질환자에서 항전간제 투여후 1년동안의 발작의 재발은 난치성 간질로의 이행을 증가시킨다고 할 수 있다.[5]

지금까지 난치성 간질의 조기 예견인자에 대한 많은 보고들이 있어 왔지만 대부분의 보고가 소아[3,6-9]를 대상으로

Manuscript received February 1999, 24.
Accepted in final form March 1999, 23
* Address for correspondence
Sung-Eun Kim. M.D.
Department of Neurology,
Pusan Paik Hospital, Inje University
Kaikum-dong 633-165, Pusanjin-ku,
Pusan, 614-735, Korea
Tel : +82-51-890-6248 Fax : +82-51-895-6367
E-mail : epidoc@unitel.co.kr
* 이 연구는 1997년도 인제대학교 학술연구비 지원으로 시행되었음.

이루어 졌으며, 일부만이 새롭게 진단된 간질환자들[5,10]을 대상으로 시행되었다. 대상환자의 간질증후군이 소아와 성인에서 차이가 있기 때문에 소아를 대상으로 한 연구 결과는 성인과는 다소 다른 면이 있을 수 있고 난치성 간질 환자를 대상으로 환자-대조군 연구를 시행하였을 경우 선택편재 (selection bias)의 가능성이 있기 때문에 새롭게 진단된 치료받지 않은 성인 환자를 대상으로 1년간의 추적조사는 어떤 인자가 발작의 재발과 관련성이 있는가를 알 수 있고 궁극적으로는 어떤 인자가 난치성 간질로의 이행을 예측할 수 있는가를 결정할 수 있다.

저자들은 이와 같은 인자를 결정하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

인제의과대학 부속 부산백병원 신경과에 내원한 모든 간질환자를 대상으로 데이터베이스를 구축하였고〔Inje University Epilepsy Database(IUED)〕이들중 새롭게 진단되고 그전에 항전간제를 투약 받지 않았고 투약 후 최소 1년간의 추적조사가 가능하였던 연속적인 (consecutive) 환자 104명을 대상으로 본 연구는 시행되었는데 급성 증후성 간질환자 (acute symptomatic epilepsy)를 포함하였다.

저자들은 항전간제의 단일약물요법 또는 복합약물요법에 관계없이 1년간의 추적조사도중 적어도 한번의 발작이 있었던 경우를 발작의 재발로 정의하였다. 비록 발작의 재발이 있었다하여도 항전간제의 혈중농도가 치료농도 이하이거나 환자가 항전간제에 대한 유순도 (compliance)가 나쁠 경우 그리고 전구증상 (aura)만이 있었던 경우는 발작의 재발로 고려하지 않았다. 또한 저자들은 항전간제의 증량 (titration) 중에 발생한 발작도 발작의 재발로 고려하지 않았다.

조절된 경우는 항전간제의 단일약물요법이나 복합약물요법에 관계없이 1년간 한번도 발작이 없었던 경우로 규정하였다.

저자들은 환자들에 대한 다음 정보를 얻기 위해 의무기록을 재조사하였으며 정보의 정확성을 위하여 최소 두번 이상의 같은 사항이 의무기록에 있을 시 각 항목에 양성으로 정의하였다. (ㄱ) 발병시 연령 ; 첫 발작이 일어났던 당시의 연령, (ㄴ) 선행병력 (antecedent events) ; 간질의 원인으로 작용했을 가능성이 있는 모든 질병 혹은 외상, 두부 외상은 의식소실이나 기억 상실증이 동반되었을 경우 양성으로 정의하였다. 저자들은 선행병력을 뇌염군과 비뇌염군으로 양분하였다, (ㄷ) 항전간제 투여 전의 발작 빈도, (ㄹ) 신경학적 검사소견 ; 비정상적인 신경학적 검사에 정신지체 (mental retardation)를 포함 시켰고 이는 임상적 판단이나 지능검사소견을 기준으로 평가하였다. (ㅁ) MRI 소견 ; 해마 경화 (hippocampal sclerosis)는 Jackson등에 의해 제안된 MRI 기준[11]을 사용하였으며 시각분석 (visual analysis)을 하였다. (ㅂ) EEG 소견 ; 간질양이상 (epileptiform discharge)과 비간질양이상 (non-epileptiform discharge)으로 양분하였다.[12] (ㅅ) 간질 증후군 분류 ; ILAE (International League Against Epilepsy)에서 제안된 기준[13]으로 가능한 한 간질 증후군 분류를 하였는데 부분성간질은 측두엽간질과 비측두엽간질로 분류하였다. 거의 대부분의 환자에서 24시간 뇌파검사를 실시하지 않았기 때문에 경우에 따라서는 측두엽간질인지 비측두엽간질인지 분류가 힘들었지만 뇌파검사와 MRI 그리고 임상적 발작 특징으로 측두엽간질과 비측두엽간질로 분류할 수 있었다.

발작의 재발이 있었던 군을 비조절군, 항전간제에 잘 조절되었던 군을 조절군으로 환자-대조군 연구 (case-control study)를 시행하였고 Chi-square, Fisher's Exact test, Student's test및 Logistic regression을 이용하여 통계처리하였으며 Odds ratio를 계산하였다.

결 과

IUED에서 연구 대상에 합당한 환자는 104명이었고 이들의 평균연령은 29세 (6~74세)였으며 이들중 남자는 64명, 여자는 40명이었다. 평균 추적조사기간은 25.6개월 (12~96개월)이었다.

간질 발현의 평균 연령은 23.7세 (5~72세)였고 19명은 전신성 간질, 82명은 부분성 간질, 3명은 미결정 간질 (undetermined epilepsy)을 나타냈다. 19명의 전신성 간질환자중 18명은 특발성 전신성 간질 (idiopathic generalized epilepsy)을 가졌고 82명의 부분성 간질환자중 1명은 특발성 부분성 간질 (idiopathic partial epilepsy), 21명은 측두엽간질, 60명은 비측두엽간질을 가졌다 (Table 1).

MRI 소견상 정상소견은 65명에서 나타난 반면 이상소견이 나타난 환자는 39명이었다. 이상소견을 보인 환자중 해마경화는 10명이었고 이외의 이상소견을 보인 환자가 29명이었다〔뇌연화증 (cerebromalacia)이 20명, 신경세포 이주 장애 (neuronal migration disorder)가 2명, 뇌종양이 1명 그리고 뇌경색 등의 이상소견이 6명이었다〕 (Table 2).

대상환자중 13% (13/104)에서 1년 추적조사기간 중에 발작의 재발을 보였다. 13명의 발작의 재발이 나타난 비조

Table 1. *Epileptic syndrome classification of the patients*

Type of epilepsy	Number of patients
Generalized epilepsy	
Idiopathic epilepsy	18
Symptomatic epilepsy	1
Partial epilepsy	
Idiopathic epilepsy	1
T.L.E.	21
E.T.L.E.	60
Unclassified epilepsy	3
Total	104

T.L.E. : Temporal lobe epilepsy
E.T.L.E. : Extratemporal lobe epilepsy

절군과 91명의 항전간제로 조절된 조절군의 비교에서 이들 사이에 몇 가지 차이점이 발견되었다 (Table 3). 비조절군의 평균연령은 33±7.6세였고 조절군의 평균연령은 28.8±13.5세였으며 (p=0.31), 항전간제 투여전의 평균 발작빈도는 비조절군에서는 7.6±6회였고 조절군에서는 7.9±7.7회 (p=0.97)로 두군간에 차이가 없음을 알 수 있었다. 비조절군의 77% (10/13)에서 비정상적인 뇌파소견이 관찰되었는데 이는 조절군의 55% (50/91)보다 높지만 큰 의미는 없었고〔OR=2.7, 95% confidence interval (CI) 0.7-10.6, p=0.39〕, 또한 비조절군의 54% (7/13)에서 비정상적인 MRI소견이 관찰되었는데 이는 조절군의 35% (32/91)보다 높지만 통계학적인 의미는 없었다 (OR=2.1, 95% CI 0.65~6.8, p=0.21). 비조절군의 92% (12/13), 조절군의 80% (73/91)에서 부분성 간질을 가졌고 (OR=2.8, 95% CI 0.3~23.4, p=0.33) 이중 측두엽발작은 비조절군에서 15% (2/13), 조절군에서는 27% (25/91) (OR=0.6, 95% CI 0.1~2.9, p=0.52)로 두군간에 차이가 없음을 알 수 있었다.

비조절군의 77% (10/13), 조절군의 42% (38/91)에서 간질의 원인으로 작용했을 가능성이 있는 선행병력이 있었는데 (OR=4.8, 95% CI 1.2-18.5, P=0.02), 선행병력중 특히 뇌염의 병력이 비조절군에서 62% (8/13), 조절군에서는 24% (22/91)로 비조절군에서 의미 있게 높았다 (OR=7.7, 95% CI 2.1-28, P=0.002). 또한, 비정상적인 신경학적 손상도 비조절군에서 69% (9/13)로 조절군의 14% (13/91)보다 의미 있게 높아 발작의 재발과 상관 관계가 있는 것으로 나타났다 (OR=14.6, 95% CI 3.9~55, P=0.0001).

발작의 재발과 의미 있는 상관관계가 있는 예견인자들, 즉 선행병력이 있는 경우, 특히 뇌염의 병력이 있는 경우, 비정상적인 신경학적 손상이 있는 경우, 사이의 관련성을 검증하기 위하여 Multiple logistic regression을 시행하였는데, 비정상적 신경학적 검사 소견 (OR=9.72, 95% CI 2.4~39.4, P<0.01)만이 발작의 재발에 대한 의미 있는 독립적인 예견인자로 나타났다 (Table 4).

고 찰

본 연구에서는 부분성 간질이 78.8% (82/104)로 전신성 간질보다 월등히 높았다. Collaborative study[5]와 Elwes등[10]의 새롭게 진단된 치료 받지 않은 간질환자의 추적조사결과에서는 부분성 간질이 각각 29.3%, 21%로 보고되었는데 이러한 결과는 저자들의 연구대상 환자들이 대개 성인 (15세 이하는 5명)이었기 때문에 특발성 전신성 간질이 호발하는 소아보다 부분성 간질이 높게 나타난 것으로 생각된다. Semah등[20]은 16세 이상의 환자를 대상으로 하였는데 이들중 62%에서 부분성 간질을 가졌지만 대상환자의 8%만이 새롭게 진단된 간질환자였다.

저자들의 연구에서는 1년간 발작의 재발이 13% (13/104)로 나타난 반면 Collaborative study[5]는 38% 그리고 Elwes[10]등의 연구는 60%의 재발을 보고하였다. 본 연구의 낮은 발작의 재발율은 아마도 발작의 재발에 대한 정의 차이와 비교적 짧은 1년 추적조사 때문인 것으로 생각된다. 본 연구에서는 비록 발작의 재발이 있었다 하여도 항전간제의 혈중농도가 치료농도 이하이거나 환자가 항전

Table 2. *MRI findings of the patients*

MRI findings	Number of patients
Normal finding	65
Abnormal findings	
Cerebromalacia	20
Hippocampal sclerosis	10
Neuronal migration disorder	2
Tumor	1
Others	6
Total	104

Table 4. *Multivariate models for predictors of sezure recurrence*

Predictors	OR	95% CI	p-Value
Presence of antecedents	1.86	0.39-9.92	>0.05
History of encephalitis	0.83	0.54-14.7	>0.05
Abnormal neurologic examination*	9.72	2.40-39.4	<0.01

* Statistically significant, p<0.05

Table 3. *Univariate comparison of seizure recurrence and controlled groups*

Factors	Recurrence n=13, n(%)	Controlled n=91, n(%)	OR	95% CI	p-Value
Age of onset(years)	33.0±7.6	28.8±13.5	0.31		
Frequency of seizure	7.6±6.0	7.9± 7.7	0.97		
Presence of antecedents*	10(77)	38(42)	4.8	1.2-18.5	0.02
History of encephalitis*	8(62)	22(24)	7.7	2.1-28.0	0.002
Abnormal neurologic examination*	9(69)	13(14)	14.6	3.9-55.0	0.0001
Abnormal EEG	10(77)	50(55)	2.7	0.7-10.6	0.15
Epileptiform discharges on EEG	9(69)	50(55)	1.9	0.4-8.2	0.39
Abnormal MRI	7(54)	32(35)	2.1	0.65-6.8	0.21
Partial epilepsy	12(92)	73(80)	2.8	0.3-23.4	0.33
Temporal lobe epilepsy	2(15)	25(27)	0.6	0.1-2.9	0.52

*Statistically significant, p<0.05

간제에 대한 유순도가 나쁠 경우와 전구증상만 있는 경우는 발작의 재발로 고려하지 않았고 또한 항전간제의 증량중에 발생한 발작도 발작의 재발로 고려하지 않았다.

난치성 간질의 예견인자로는 간질 발병시 연령[6,14,15], 발작 유형[10,14], 항전간제 투여전의 높은 발작 빈도[8,16], 비정상적인 신경학적 검사소견[9,15,17], 뇌파 이상소견[15,17-19], 선행병력[6,17], 해마경화[20]등이 알려져 있다. 본 연구에서는 간질 발병시 연령, 발작 유형, 발작 빈도, 뇌파 이상소견등은 추적조사 1년동안 발작의 재발에 대한 예견인자는 아니었다. 간질 발병시 연령은 1세미만과 10세이후에 간질이 발병한 경우 재발이 높다는 보고가 있지만 본 연구와는 달리 소아를 대상으로 시행한 연구[6,14,15]가 많고 부분성 발작이 전신성 발작에 비해 재발이 높다고 알려져왔는데 저자들의 연구에서도 부분성 발작이 비조절군에서 다소 높게 나타나기는 하였지만 통계학적인 유의성은 없었다. 항전간제 투여 전의 높은 발작 빈도[8,16], 뇌파상 이상소견[15,17-19]등은 보고와는 달리 본 연구에서는 발작의 재발에 대한 예견인자가 아니었는데 이는 아마도 새롭게 진단된 치료받지 않은 환자를 대상으로 1년 추적조사였기 때문인 것으로 생각된다. 추적조사 기간이 길어지면 발작의 재발이 높아질 것으로 생각되며 항전간제 투여전의 높은 발작빈도와 뇌파상 이상소견이 발작의 재발에 대한 예견인자로 작용할 수 있을 것으로 생각된다.

Berg[6]등과 Camfield[17]등의 보고와 마찬가지로 본 연구에서도 간질 발생의 원인으로 생각되는 선행병력이 있을 경우, 특히 뇌염 그리고 비정상적인 신경학적 검사소견은 발작의 재발에 대한 의미 있는 예견인자였다. 이들 예견인자들은 공통적으로 간질의 발생에 대한 원인 (etiology)이 있다는 것을 의미한다. 최근 Semah[20]등은 난치성 간질 이행의 주요 예후인자로 뇌의 기질적 이상소견을 보고하였으며 저자들의 연구에서도 여러 선행병력등에 의한 뇌의 기질적 손상으로 나타나는 증후성발작 (symptomatic seizure)이 가장 유력한 예견인자임을 알 수 있었다.

Jackson[11]등에 의해 제안된 MRI 기준을 사용하여 새롭게 진단된 간질환자중 해마경화가 본 연구는 9.6% (10/104)에서 발견되었는데 이는 Van Paesschen등[21]에 의해 보고된 9.5% (6/63)와 비슷하였다. Van Paesschen등[21]도 새롭게 진단된 간질환자를 대상으로 연구하였으며 본 연구와는 달리 해마경화가 발작의 재발과 연관성이 있다고 보고하였다. 일반적으로 알려진 대표적인 난치성 간질의 원인인 해마경화는 본 연구에서는 발작의 재발과는 무관하였다. 이는 아마도 부분적으로는 1년 추적조사였기 때문에 1년이상 추적조사를 한다면 발작의 재발과 관련성이 있을 것으로 기대되며 부분발작 환자만을 대상으로 실시하는 오랜기간동안의 추적조사가 필요할 것으로 생각된다. 해마경화가 추적조사 1년동안의 발작재발과는 무관하다는 본 연구의 결과는 부분적으로는 양성 경과를 취하는 해마경화의 존재를 시사한다. 정확한 유병율을 알 수는 없으나 대략 해마경화의 10%정도에서 양성경과[20,22]를 보이는 것으로 알려져 있으나 이에 대한 보다 더 체계적인 연구가 필요한 것으로 사료된다.

결 론

저자들의 연구에서 13% (13/104)의 환자가 추적조사 1년 동안 발작의 재발을 보였다. 추적조사 1년 동안 발작의 재발을 예견할 수 있는 인자로는 간질 발생과 관련된 병력 및 뇌염의 병력 그리고 비정상적 신경학적 검사소견 등의 증후성발작이었다.

REFERENCES

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-468.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991;32:429-445.
3. Sillanpaa M. Remission of seizures and prediction of intractability in long term follow up. *Epilepsia* 1993;34: 930-936.
4. National Institutes of Health Consensus Development Comference Statement. Surgery for epilepsy, March 19-21. *Epilepsia* 1990;31:806-812.
5. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. Prognosis of epilepsy in newly referred patients: A multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. *Epilepsia* 1992;33:45-51.
6. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: A case-control study. *Epilepsia* 1996;37:24-30.
7. Sofianov NG. Clinical evolution and prognosis of childhood epilepsies. *Epilepsia* 1982;23:61-69.
8. Brorson LO, Wranne L. Long-term prognosis of childhood epilepsy: survival and seizure prognosis. *Epilepsia* 1987;28:324-330.
9. Reynolds EH, Elwes RDC, Shorvon SD. Why does epilepsy become intractable? Prevention of chronic epilepsy. *Lancet* 1983;2:952-954.
10. Elwes RDC, Johnson AL, Shorvon SD, Reynolds EH. The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Engl J Med* 1984;311:944-947.
11. Jackson GD, Berkovic SF, Duncan Js, et al. Optimizing the diagnosis of hippocampal sclerosis using MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:753-762.
12. Chartrian, G. E., Bergamini, L., Dondey, M., et al. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974;37:538-548.
13. Commission on Classification and Terminilogy of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic Syndrome. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
14. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979;20:729-737.
15. Okuma T, Kumashiro H. Natural history and prognosis of epilepsy: report of a multi-institutional study in Japan.

Epilepsia 1981;22:35-53.
16. Emerson R, D'Souza BJ, Vining EP, Holden KR, Mellits ED, Freemann JM. Stopping medication in children with epilepsy: predictors of outcome. *N Engl J Med* 1981;304: 1125-1129.
17. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Smith B, Dooley J. Outcomes of childhood epilepsy: A population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 1993;122:861-868.
18. Shafer S, Hauser WA, Annegers JF, Klass DW. EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia* 1988;29:590-600.
19. Beghi E, Tognoni G(Collaborative group for the study of epilepsy). Prognosis of epilepsy in newly diagnosed referred patients: a multicenter prospective study. *Epilepsia* 1988;29:236-243.
20. Semah F, Picot M.C, Adam C, Broglin D et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-1262.
21. Van Paesschen W, Duncan J.S., Stevens J.M., Connelly A. Etiology and early prognosis of newly diagnosed partial seizures in adults: A Quantitative hippocampal MRI study. *Neurology* 1997;49:753-757.
22. Engel J Jr. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: A case for early surgical intervention. *Neurology* 1998;51:1243-1244.